Les hormones surrénaliennes

La zone glomérulée …….. minéralocorticoïdes
La zone fasciculée ……glucocorticoïdes
Zone réticulée ……androgènes

80 % du cholestérol nécessaire à la synthèse des hormones stéroïdiennes provient de l'alimentation (LDL)
ACTH ….. augmentation de l'expression des récepteurs LDL …..augmentation du taux de cholestérol libre intracellulaire.

L'ACTH n'a pas d'effet sur la synthèse du cholestérol endogène (ACTH ne stimule pas l'activité de l'HMG-CoA reductase (nécessaire à la synthèse de cholestérol endogène).

Le cholestérol se situe en dehors de la membrane mitochondriale. La protéine StAR (Steroidogenic Acute Regulatory) permet le transfert du cholestérol de l'extérieur vers l'intérieur, là ou est localisée le cytochrome P450- SSC …. Agent essentiel pour la transformation du cholestérol ….. en Hormones stéroïdiennes. D'autres étapes de transformation se déroulent dans le réticulum endoplasmique. Les stéroïdes sont des molécules lipophiles, elles traversent librement les couches lipidiques des membranes des organites.

La prégnélonone quitte la membrane interne de la mitochondrie et diffuse dans la membrane de réticulum , la succession de réactions enzymatiques produit de la testostérone et d'œstradiol .

La prégnélonone est aussi convertie en 11-désoxycortisol puis il est dirigé vers la membrane interne de la mitochondrie pour y être converti en cortisol .

La prégnélonone se transforme en 11- désoxycorticostérone , il est transporté vers la membrane interne de la mitochondrie , il est converti en corticostérone et 18- hydroxycorticostérone (par la 18- bêta-hydroxylase). Ce stéroïde est ensuite transformé dans le réticulum en aldostérone.

Transport des stéroïdes

La testostérone et le cortisol sont en majorité liés à des protéines plasmatiques. Ex : le cortisol est lié aux corticostéroïd binding globulin (CBG) ou transcortine/ α2- globuline et albumine.
L'aldostérone est transportée par les mêmes protéines plasmatiques que le cortisol mais dans une plus faible proportion. (un ultrafiltrat peut contenir jusqu'à 50 % de l'aldostérone circulante).

Quinze milligrammes de cortisol sont produits chaque jour :
• de façon pulsatile : de 10 à 20 pics par jour ;
90 % du cortisol est lié aux protéines plasmatiques (transcortine ou albumine).
La concentration plasmatique de cortisol est sous la dépendance de son métabolisme : sécrétion, inactivation, excrétion.
L'inactivation se déroule principalement dans le foie, grâce à la voie du cycle A et à la conjugaison permettant la synthèse de composés hydrosolubles.
Le cortisol est également converti en cortisone au niveau du rein par la 11-b-hydroxystéroïde-déshydrogénase

Régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes

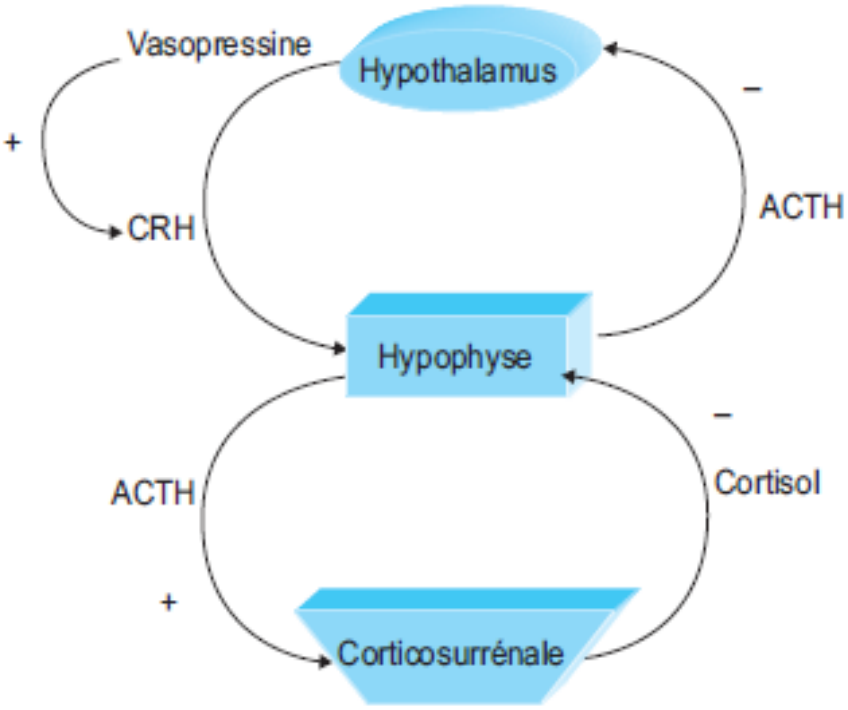

Figure 1 / Régulation physiologique de la sécrétion des hormones glucocorticoïdes
La sécrétion des hormones hypothalamiques telles que la CRH ou l'AVP est régulée par les afférences du système nerveux central, médiées par le rythme circadien et la réponse au stress. L'ACTH et les peptides dérivés sont libérés en quantité équimolaire par la zone corticotrope de la tige pituitaire. L'ACTH stimule les cellules du cortex surrénalien afin de permettre la production de cortisol qui inhibe la synthèse et la libération de la CRH ainsi que son action, de même que celle des autres hormones sécrétantes de la zone corticotrope de l'hypophyse.

Les hormones et agents impliqués dans cette régulation sont :

AVP
L'AVP est synthétisée dans les neurones parvo- et magno cellulaires de l'hypothalamus. Outre ses effets directs antidiurétiques (récepteurs V2 rénaux), vasopresseurs (récepteurs V1 vasculaires) et plaquettaires (récepteurs V2 plaquettaires), elle stimule la sécrétion d'ACTH.

- **CRH**

Sécrétée par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus en réponse au stress, la CRH peut avoir des effets délétères dans la circulation générale : vasodilatation périphérique (mésentère) avec au maximum tachycardie et hypotension ; stimulation de la ventilation par effet central.
Elle est également produite dans les lymphocytes T et le placenta. Elle stimule la sécrétion d'ACTH hypophysaire. Une production insuffisante pourrait être impliquée dans la maladie d'Alzheimer. Elle joue un rôle déterminant dans la réponse inflammatoire.

- **ACTH**

L'ACTH (corticotropine) est une hormone sécrétée par la partie antérieure de l'hypophyse. Elle dérive de la maturation d'un précurseur de grande taille, la pro-opiomélanocortine (POMC) qui est produite dans le cerveau, l'hypophyse et les lymphocytes. Sa demi-vie est égale à 10 minutes. Sa structure dérivée de la mélanocortine explique la mélanodermie caractéristique des hyperfonctionnements corticosurrénaliens. Elle exerce directement ses effets sur la corticosurrénale.

La sécrétion d'ACTH est comme celle du cortisol, pulsatile et circadienne

Les principaux facteurs contrôlant la sécrétion d'ACTH sont la CRH, la concentration de cortisol, le stress (chirurgie, exercice, traumatisme émotionnel, fièvre, hypoglycémie, exposition au froid), l'alimentation et le cycle veille-sommeil.

Un stress important tel le sepsis « réponse inflammatoire généralisée associée à une infection grave ». est susceptible, par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines (IL-6, IL-1b) ou le TNF-a, de stimuler la sécrétion de CRH, d'AVP et d'ACTH ainsi que le système nerveux sympathique et, donc, d'accroître la sécrétion d'ACTH et de cortisol. Le cortisol, par réaction, supprime la réponse immunitaire (inhibition des cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les macrophages, les interleukines et le TNF).
La sécrétion d'ACTH induite par le stress n'a plus de rythme circadien. À l'inverse, les bêta-endorphines ou l'enképhaline inhibent la production d'ACTH

Mécanisme de régulation

Quand le « centre de sécrétion de la corticotropine » situé dans l'éminence médiane de l'hypothalamus est stimulé, il sécrète de la CRH qui atteint l'anté-hypophyse par l'intermédiaire du système porte de la tige pituitaire. La vasopressine (AVP) agit en synergie avec la CRH pour amplifier la sécrétion d'ACTH. La CRH contrôle et stimule alors la sécrétion d'ACTH au niveau de l'anté-hypophyse ainsi que des peptides apparentés tels la bêta-lipotrophine (b-LPH).

L’ACTH libérée favorise à son tour la production et la sécrétion de cortisol de façon exclusive par l’intermédiaire d’un récepteur membranaire spécifique, qui active la production d’AMP cyclique en développant deux types d’effets :

- une transformation immédiate du cholestérol en D5 prégnélonone, première étape de la synthèse du cortisol ;
- un effet retardé de quelques heures ou de quelques jours avec la synthèse de la plupart des enzymes de la stéroïdogenèse, des actions sur les protéines cellulaires, la synthèse d’ARN et d’ADN .

L’ACTH favorise donc la sécrétion du cortisol ainsi que celle des autres hormones surrénaliennes stéroïdes (aldostérone, testostérone).

En retour le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif de :

- l’ACTH à l’étage hypophysaire, directement et par un mécanisme transcriptionnel ;
- la CRH au niveau hypothalamique.

Quand le taux d’ACTH diminue, en particulier pendant un traitement par corticoïdes, la synthèse des hormones stéroïdes diminue. Il en résulte également une réduction majeure du taux des enzymes de la famille du cytochrome P450 ainsi que des protéines et de la synthèse d’ARN. Lorsque le déficit en ACTH perdure, il s’ensuit une atrophie des glandes surrénales ; ce phénomène est réversible si l’on administre de l’ACTH (figures 1 et 2).

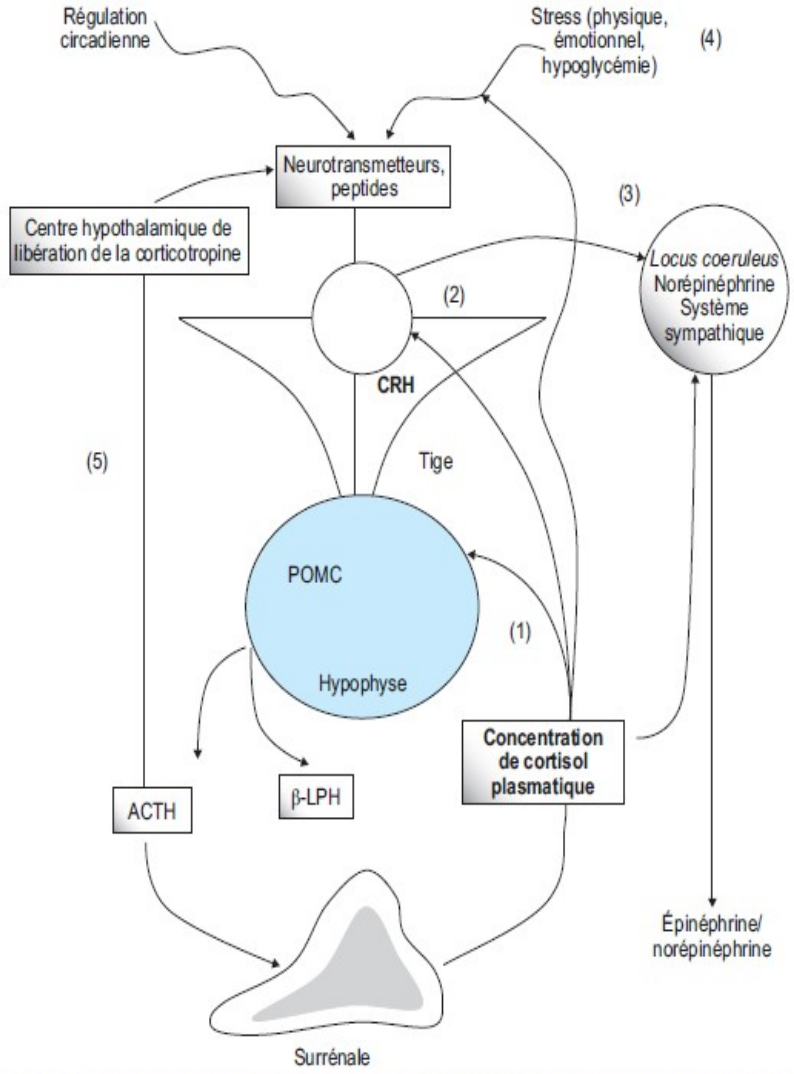

Figure 2 / Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénal
Les principaux sites de rétrocontrôle par le cortisol plasmatique sont l'hypophyse (1) et le centre hypothalamique de libération de l'ACTH (2). Ce rétrocontrôle par le cortisol plasmatique se produit aussi sur le *locus coeruleus* du système sympathique (3) et peut également agir sur les centres nerveux supérieurs (4). On peut également assister à une boucle de rétrocontrôle court à laquelle participerait l'inhibition de la CRH par l'ACTH (5). Les neurotransmetteurs hypothalamiques influent sur la libération de CRH ; les systèmes cholinergiques et sérotoninergiques stimulent la sécrétion de CRH et d'ACTH ; les agonistes α-adrénergiques et l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) inhibent probablement la sécrétion d'ACTH et de CRH alors que la vasopressine et l'angiotensine II l'accroissent.
ACTH : *adrrenocorticotropic hormone* ;
CRH : *corticotropin-releasing hormone* ;
LPH : lipotrophine ;
POMC : pro-opiomélanocortine.

La conséquence des phénomènes de régulation est la suivante :
• le taux d'ACTH est élevé chez les patients atteints de maladie d'Addison, caractérisée par un défaut de production et/ou d'action des glucocorticoïdes ;
• le taux d'ACTH est bas dans les situations suivantes :
– syndrome de Cushing (lié à une tumeur sécrétant du cortisol),
– administration de glucocorticoïdes (le rétrocontrôle s'exerce quelle que soit la classe des glucocorticoïdes administrés).

Physiologie des glucocorticoïdes

Le principal représentant de cette classe est le cortisol ou hydrocortisone.

• **Mode d'action des glucocorticoïdes**

Les corticoïdes pénètrent dans les cellules cibles par un mécanisme de diffusion passive. Ils se lient à des récepteurs spécifiques constitués de chaînes polypeptidiques. Ce sont les *Heat Shock Proteins* HSP 56, 70 et

90 cytoplasmiques. Le complexe hormone-récepteur migre ensuite dans le noyau de la cellule. Ces récepteurs spécifiques sont à la fois des protéines de liaison des hormones et des facteurs de transcription nucléaire. Le récepteur contient en effet trois domaines :
• un domaine de fixation à la molécule de glucocorticoïde ;
• un domaine de liaison à l'ADN nucléaire et qui autorise également un processus de d imérisation ;
• un domaine qui permet la fixation à la région « promoteur » du gène.

En effet, les récepteurs activent ou inhibent la transcription d'un registre de gènes spécifiques de l'action de cette hormone. Dans le noyau, le complexe hormone-récepteur ou glucocorticoïde/ récepteur (GC/R) se fixe à une séquence d'ADN particulière, identique pour le cortisol et l'aldostérone, qu'on appelle « élément de réponse » à l'hormone (GRE pour *glucocorticoids responses elements*). Le GRE est localisé dans la région du « promoteur » d'un gène cible. . Le promoteur est la partie du gène qui régule son expression. La fixation du complexe hormone-récepteur sur l'« élément de réponse » active la transcription de ce gène en ARN messager spécifique d'une protéine particulière, notamment les protéines intervenant dans l'inflammation (figures 3 et 4).

Certains GRE inhibent la transcription d'autres gènes, tels ceux codant pour la synthèse des cytokines, l'adhésion moléculaire et la synthèse de la cyclo-oxygénase. À l'opposé, ils favorisent la synthèse de protéines de la phase aiguë de l'inflammation, telle la lipocortine. Ils empêchent en revanche la transcription par des facteurs transcriptionnels variables tels NF-AT et NF-kB….

(La **lipocortine** est une protéine sécrétée par les leucocytes, inhibant la synthèse des eicosanoïdes ce qui diminue la réaction inflammatoire. Sa synthèse est stimulée par les corticostéroïdes.

NFAT pour **Nuclear factor of activated T-cells** (*facteur nucléaire des lymphocytes T activés*) est un ensemble de protéines de la famille des facteurs de transcription impliquée dans la réponse immunitaire.

(***nuclear factor-kappa B*** est une protéine de la super-famille des facteurs de transcription impliquée dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire.)

Mode d'action des glucocorticoïdes
• Pénétration des glucocorticoïdes dans la cellule par diffusion passive.
• Liaison à un récepteur spécifique polypeptidique cytoplasmique multifonctionnel permettant la formation d'un complexe hormone-récepteur (GC/R).
• Migration du complexe hormone-récepteur dans le noyau de la cellule.
• Fixation du complexe à une séquence d'ADN spécifique (GRE) avec pour effet :

– la stimulation de la séquence génique et la transcription (*via* les GRE positifs ou négatifs) ;
– qui permettra la synthèse respectivement de protéines anti-inflammatoires et immunosuppressives ou, au contraire, l'expression de protéines pro-inflammatoires (cyclo-oxygénase 2).

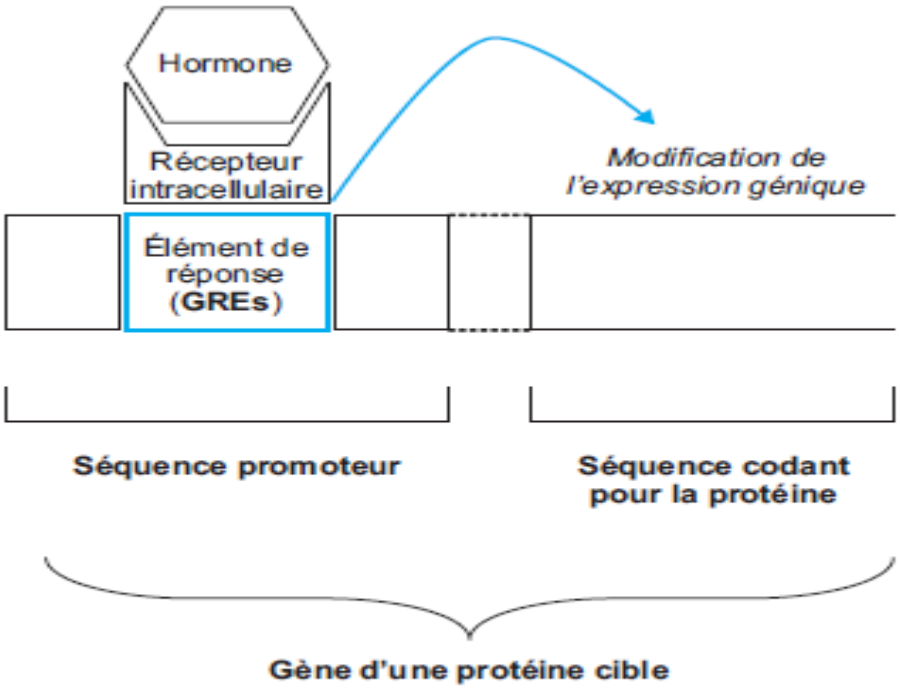

Figure 3 / Le complexe hormone-récepteur-élément de réponse module l'expression génique

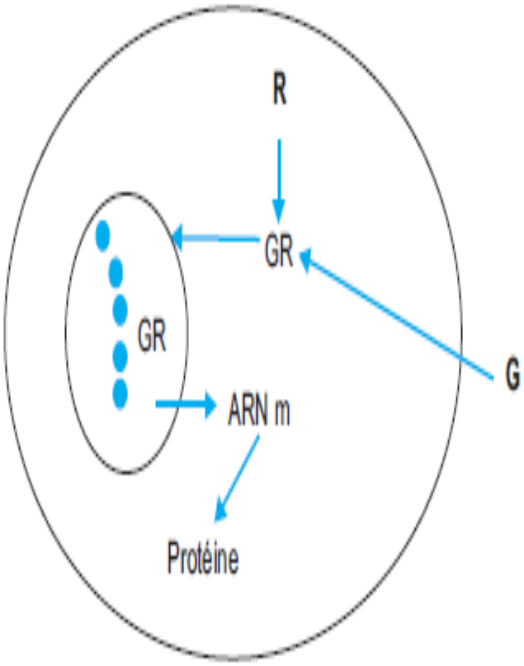

Figure 4 / Mode d'action intracellulaire des glucocorticoïdes
Les glucocorticoïdes (G) pénètrent dans leurs cellules cibles selon un mécanisme passif. Ils forment avec leur récepteur protéique spécifique (R) un complexe glucocorticoïde-récepteur (GR) qui active l'activité transcriptionnelle des gènes cibles. L'ARNm, qui est produit à l'issue de cette transcription, est transféré vers de nouvelles proté ines afin d'exprimer l'activité biologique des glucocorticoïdes.

- **Effets métaboliques des glucocorticoïdes sur les métabolismes protéique, glucidique, lipidique et les acides nucléiques**

Hyperglycémie et stockage hépatique des glucides sous forme de glycogène

Les glucocorticoïdes inhibent la sécrétion d'insuline et agissent comme antagonistes de cette hormone. Ils empêchent aussi la captation périphérique du glucose et son utilisation par les tissus en inhibant directement le transfert du glucose dans la cellule. Le nombre de transporteurs
de glucose dans les adipocytes est également diminué car les glucocorticoïdes réduisent le taux d'ARNm destiné à cette action . Les glucocorticoïdes favorisent la néoglycogenèse, c'est à-
dire la synthèse et le stockage du glycogène dans le foie. Ils accroissent la production hépatique du glucose en augmentant le substrat disponible ainsi qu'en stimulant la libération des acides aminés glycogéniques à partir des tissus périphériques, notamment des muscles striés.

Catabolisme protidique

Les glucocorticoïdes provoquent une destruction des protéines de structure (os, peau, muscles, tissus conjonctifs) et une inhibition de la synthèse des protéines ainsi que la captation d'acides aminés. L'hyperaminoacidémie qui en résulte stimule la production de glucagon et favorise la
néoglycogenèse. Les glucocorticoïdes inhibent la synthèse des acides nucléiques dans l'ensemble de l'organisme à l'exception de la synthèse d'ARN hépatique.

Métabolisme lipidique

Les glucocorticoïdes activent la lipolyse dans les tissus adipeux. Ils régulent la mobilisation des acides gras en activant la lipase cellulaire des hormones qui mobilisent les graisses telles les catécholamines et activent aussi la sécrétion d'hormone de croissance (GH pour *Growth Hormone*), qui active elle aussi la lipolyse.

Action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes

L'excès de glucocorticoïdes endogènes supprime la réponse immunologique. L'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes relève d'une action génomique (effet des glucocorticoïdes sur la transcription des gènes codant pour les protéines pro- ou anti-inflammatoires)

Le complexe GC/R se fixe sur des GRE positifs ou négatifs

• Fixation sur des GRE « positifs » : il s'ensuit la transcription de gènes codant pour la synthèse de protéines antiinflammatoires ou immunosuppressives. Par exemple, les GC augmentent la transcription de :

– l'annexine 1 qui inhibe la phosphodiestérase (enzyme impliquée dans la synthèse de l'acide arachidonique), précurseur des prostaglandines et des leucotriènes, impliqués dans la phase vasculaire initiale de l'inflammation ;

– la protéine 1kB qui *via* le facteur de transcription NF-kB inhibe ses fonctions (NF-kB contrôle la synthèse de protéines de l'inflammation telles les cytokines et les molécules adhésives leuco-endothéliales) ;

– le récepteur de type II de l'IL-1 et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1, d'où l'inhibition de l'IL-1 ;

– l'IL-10 qui régule négativement la transcription des gènes des cytokines inflammatoires et diminue les fonctions des lymphocytes.

• Fixation sur des GRE « négatifs » et suppression de la transcription de gènes codant pour la synthèse de protéines pro-inflammatoires ou qui contrôlent la réponse immunitaire adaptative. Il s'ensuit la suppression de la transcription de protéines telles :

– la cyclo-oxygénase 2 (synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique et rôle important dans la phase vasculaire de l'inflammation) ;

– les cytokines : IL-1et 6, TNF-a, éléments essentiels dans le déroulement de l'inflammation, les chémokines (recrutement des leucocytes dans les tissus inflammatoires), GM-CSF et IL-5 (croissance des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles), IL-2, IL-4 et INF-a, qui jouent un rôle important dans la réponse lymphocytaire ;

– les molécules adhésives leuco-endothéliales.

Réduction par le cortisol de l'immunité à médiation cellulaire

Les glucocorticoïdes induisent une baisse du nombre des lymphocytes périphériques dans un délai de 4 heures qui affecte davantage les lymphocytes T issus du thymus que les lymphocytes B dérivés de la moelle osseuse. Il en est de même pour les monocytes et les éosinophiles

circulants. À l'inverse, on observe une augmentation des granulocytes circulants par libération des cellules matures à partir de la moelle osseuse et inhibition de leur sortie capillaire. Les corticoïdes empêchent l'accumulation des neutrophiles au niveau des zones inflammatoires.
Du point de vue clinique, la traduction de ces phénomènes de mobilisation cellulaire est l'hyperleucocytose polymorphonucléaire et la suppression de la réponse inflammatoire locale.
Les cellules T sont connues pour être l'une des cibles principales de l'action des glucocorticoïdes. Les cellules T matures et les thymocytes immatures portent des récepteurs spécifiques offrant une affinité élevée vis-à-vis des glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes exercent *in vitro* un effet immunosuppresseur sur les cellules T, comme l'inhibition de leur prolifération et de la transcription du gène codant pour la synthèse de l'IL-2, facteur de croissance des lymphocytes T ou l'interféron g (INF-g).

Action sur les lymphocytes B
Les cellules B au repos bénéficient d'un processus d'activation puis prolifèrent sous l'action des facteurs de croissance dérivés des lymphocytes T tels l'IL-4 afin d'aboutir, à la fin du processus de différenciation, à la production d'immunoglobulines. Les glucocorticoïdes inhibent à une phase très précoce les processus d'activation et de prolifération des cellules B. En revanche, les dernières phases de différenciation sont moins sensibles à leur action, les glucocorticoïdes étant même peut-être susceptibles de favoriser la sécrétion d'immunoglobulines. Les glucocorticoïdes inhibent la différenciation des monocytes en macrophages ainsi que la fonction phagocytaire et cytotoxique des macrophages .

Effets métaboliques des glucocorticoïdes
• Hyperglycémie.
• Catabolisme protéique.
• Lipolyse et hyperlipidémie.
• Action anti-inflammatoire complexe :
– par voie génomique (fixation du complexe GC/R et activation des GRE positifs ou négatifs avec pour effet la synthèse de protéines anti-inflammatoires : augmentaion de l'annexine 1 (inhibant la phosphodiestérase, précurseur des prostaglandines) ou blocage de la synthèse de protéines de l'inflammation (cyclo-oxygénase 2) ;
– effet vasoconstricteur sur la microcirculation ;
– inhibition spécifique des lymphocytes T ;
– inhibition précoce des phases d'activation et de prolifération des lymphocytes B (producteurs d'immunoglobulines) mais absence d'action sur la phase tardive plus spécifique de différenciation.